



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3783110 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.23
(86)	European Application Nr.	20200970.0
(86)	European Filing Date	2010.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.24
(30)	Priority	2009.11.05, US, 25856709 P 2009.11.06, US, 25907509 P 2010.09.10, US, 38185410 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	The Chinese University of Hong Kong, Office of Research and Knowledge Transfer Services Room 301 Pi Ch'iu Building Shatin, New Territories Hong Kong, Hong Kong Sequenom, Inc., 3595 John Hopkins Court, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	LO, Yuk Ming Dennis, 4th Floor 7 King Tak Street Homantin, Kowloon, Hong Kong, Kina CHAN, Kwan Chee, Flat A 13/F Block 34 Broadway Street Mei Foo Sun Chuen, Kowloon, Hong Kong, Kina CHIU, Wai Kwun Rossa, House 31 Double Haven 52 Ma Lok Path, Shatin New Territories, Hong Kong, Kina CANTOR, Charles, 526 Stratford Court, Del Mar, California 92014, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	FETAL GENOMIC ANALYSIS FROM A MATERNAL BIOLOGICAL SAMPLE
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-A1- 2004 137 470 LUN FIONA M F ET AL: "Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 105, no. 50, December 2008 (2008-12), pages 19920-19925, XP002620453, ISSN: 0027-8424 LO Y M DENNIS: "Fetal nucleic acids in maternal plasma - Toward the development of noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, US, 27 August 2007 (2007-08-27), pages 140-143, XP009109022, ISSN: 0077-8923 CHIU R W K ET AL: "Non-invasive prenatal diagnosis by single molecule counting technologies", TRENDS IN GENETICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 7, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 324-331, XP026301457, ISSN: 0168-9525, DOI: DOI:10.1016/J.TIG.2009.05.004 [retrieved on 2009-06-18]
------	-------------------	---

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP3783110

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for bestemmelse av en fraksjonert konsentrasjon av foster-DNA i en biologisk prøve tatt fra en gravid hunn med et foster, idet fosteret har en far og en mor, som er den gravide hunn, idet moren har et maternalt genom, fosteret har et føtalt genom, hvor den biologiske prøve inneholder en blanding av maternale og føtale nukleinsyrer, idet fremgangsmåten omfatter:
- å analysere en flerhet av nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøve, hvor
 - å analysere et nukleinsyremolekyl innbefatter:
 - å identifisere en plassering av nukleinsyremolekylet i det humane genom; og
 - 10 å bestemme en respektive allel av nukleinsyremolekylet;
 - å bestemme ett eller flere første loci, hvor det føtale genom er heterozygot på hvert første loci, slik at det føtale genom har en respektive første og andre allel på dette første loci, og hvor det maternale genom er homozygot på hvert første locus, slik at det maternale genom har to av den respektive andre allel på dette første locus, idet den første allel er annerledes enn den andre allel,
 - 15 hvor å bestemme et spesifikt locus til å være ett av det ene eller de flere første loci innbefatter:
 - å bestemme en cutoff-verdi for et antall predikerte tellinger av den respektive første allel på det spesifikke locus, idet cutoff-verdien predikerer hvorvidt det maternale genom er homozygot og det føtale genom er heterozygot, hvor
 - 20 cutoff-verdien bestemmes basert på en statistisk fordeling av antall tellinger for forskjellige kombinasjoner av homozygositet og heterozygositet på det spesifikke locus;
 - basert på analysen av flerheten av nukleinsyremolekyler, å bestemme den respektive første allel og den respektive andre allel på det spesifikke locus;
 - 25 å bestemme et antall faktiske tellinger av den respektive første allel basert på analysen av flerheten av nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøve; og
 - å bestemme at det spesifikke locus er ett av de første loci når antallet av
 - 30 faktiske tellinger er mindre enn cutoff-verdien;

EP3783110

for i det minste ett av de første loci:
 å bestemme et første antall P av tellinger av den respektive første allel og et
 andre antall Q av tellinger av den respektive andre allel; og
 å beregne den fraksjonerte konsentrasjon basert på de første og andre antall.

5

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den fraksjonerte konsentrasjon bestemmes som $2xp/(p+q)$.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor P og Q bestemmes for en flerhet av
 10 første loci, og hvor den fraksjonerte konsentrasjon f bestemmes som

$$f = \frac{\sum_{i=1}^n 2p_i}{\sum_{i=1}^n (p_i + q_i)}$$

, hvor p_i er det første antall for de i-ende første loci og q_i er det andre antall for de i-ende første loci.

15 **4.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor å bestemme cutoff-verdien innbefatter å bestemme en statistisk fordeling for en maksimal og en minimal fraksjonert konsentrasjon.

20 **5.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor å analysere et nukleinsyremolekyl innbefatter å implementere på i det minste en del av nukleinsyremolekylene i det minste én teknikk valgt fra gruppen bestående av massiv parallell sekvensering, microarray, hybridisering, sanntids-PCR, digital PCR og massespektrometri.

25 **6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den statistiske fordeling omfatter en Poisson-fordeling.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, som videre omfatter:

30 å anrike den fra den gravide hunn innhentede biologiske prøve for nukleinsyremolekyler i en målregion; og

EP3783110

å sekvensere flerheten av nukleinsyremolekyler fra den anrikede biologiske prøve, idet sekvenseringen er spesifikk for målregionen, hvor å identifisere nukleinsyremolekylets plassering i det humane genom omfatter å anvende sekvenseringsresultatene til å identifisere
5 nukleinsyremolekylets plassering i det humane genoms målregion.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor å anrike den biologiske prøve omfatter målrettet sekvensering gjennom løsningsfaseinnfangning, microarray-innfangning eller målrettet amplifikasjon.

10

9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, hvor faren har et paternalt genom, hvor å bestemme det ene eller de flere første loci innbefatter: å bestemme at det paternale genom er homozygot for den respektive første allel på hvert locus av de første loci og å bestemme at det maternale genom er homozygot
15 for den respektive andre allel på det samme locus.

10. Datamaskinprogram som omfatter programvarekode som kan utføres av et datamaskinsystems prosessor, idet datamaskinprogrammet er konfigurert til å gjennomføre, ved kjøring, en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de
20 foregående krav.